



UNIwersytet Medyczny

IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCŁAWIU

prof. dr hab. n. med. Magdalena Krajewska

Katedra i Klinika Nefrologii i Medycyny Transplantacyjnej

Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu

ul. Borowska 213, 50-556 Wrocław

Opinia dotycząca osiągnięć naukowych dr n. med. Agnieszki Gali-Błądzińskiej ubiegającej się o nadanie stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych w dyscyplinie medycyna, sporządzona na podstawie uchwały Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego nr 95/21 z dnia 17.03.2021 roku o powołaniu na recenzenta w postępowaniu habilitacyjnym.

Przedstawioną poniżej ocenę przeprowadzono na podstawie dostarczonych następujących materiałów:

- 1/ dyplom stopnia doktora nauk medycznych,
- 2/ autoreferat,
- 3/ informacja o osiągnięciach naukowych,
- 4/ wykaz opublikowanych prac naukowych wraz z analizą bibliometryczną,
- 5/ kopie publikacji stanowiące wskazane przez Habilitantkę osiągnięcie naukowe,
- 6/list rekomendacyjny prof. dr hab. n. med. Macieja Machaczki z Karolinska Institutet.

Dr n. med. Agnieszka Gala-Błądzińska przedłożyła do oceny dokumenty, zgodne z wymogami formalnymi określonymi Ustawie z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce, wskazując we wniosku jako jednostkę naukową do przeprowadzenia postępowania habilitacyjnego Warszawski Uniwersytet Medyczny.

Ocena osiągnięcia naukowego, które stanowi podstawę postępowania habilitacyjnego

Dr n. med. Agnieszka Gala-Błądzińska określiła tytuł swojego osiągnięcia naukowego jako: „Badania nad użytecznością kliniczną oznaczania wybranych biomarkerów w surowicy i moczu w ocenie ryzyka rozwoju, diagnostyce progresji oraz monitorowaniu leczenia przewlekłych chorób nerek”. Na osiągnięcie naukowe Habilitantki składa się cykl 4 prac, opublikowanych w czasopiśmie anglojęzycznym, posiadających współczynnik wpływu (IF). We wszystkich pracach Habilitantka jest pierwszym autorem oraz autorem korespondencyjnym. Łączna punktacja przedłożonego osiągnięcia wynosi IF 9.147 oraz 255 punktów MNiSW zgodnie z rokiem opublikowania (340 punktów MNiSW po zastosowaniu równoważników punktów dla dorobku z okresu przed wprowadzeniem aktualnej punktacji). Prace oryginalne, wchodzące w skład tego monotematycznego cyklu zostały opublikowane w latach 2017-2020.

Dr n. med. Agnieszka Gala-Błądzińska nie przedstawiła oświadczeń współautorów prac, zawierających opis czynności wykonanych przez poszczególne osoby, ale na podstawie informacji na temat wkładu pracy własnej zawartego w autoreferacie należy uznać że udział Habilitantki jest wiodący i niepodważalny. Pod względem formalnym, ustawowy wymóg osiągnięcia naukowego został przez Habilitantkę spełniony.

Przewlekła choroba nerek (PChN) jest chorobą o ogromnym znaczeniu społecznym - w różnym stopniu zaawansowania dotyczy od 10 do 16% dorosłej populacji. Obecnie stosowane wskaźniki funkcji nerek, takie jak wielkość filtracji kłębuszkowej (GFR; *glomerular filtration rate*) oraz albuminuria mają swoje ograniczenia a dodatkowo nie są przydatne w diagnostyce patomechanizmów uszkodzenia. Celem podjętych badań była identyfikacja nowych, lepszych wskaźników (zarówno w surowicy krwi jak i w moczu) w diagnostyce nefrologicznej. Habilitantka skupia swoje zainteresowania na cukrzycy typu 2 (T2DM) - głównej przyczynie PChN oraz przewlekłym zespole sercowo-nerkowym typu 2 (T2-CRS). Temat podjęty w cyklu prac uważam za bardzo istotny z punktu widzenia klinicznego. Określenie specyficzności dla miejsca uszkodzenia nefronu przy pomocy wskaźników mogłoby być kluczem do rozpoznania choroby, przewidywania progresji PChN a wreszcie personalizacji leczenia.

W pierwszej pracy, zatytułowanej „*Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin is complementary to albuminuria in diagnosis of early-stage diabetic kidney disease in type 2 diabetes*” opublikowanej w BioMed Research International w 2017r. Habilitantka kontynuuje badania zapoczątkowane w pracy doktorskiej. Podejmuje próbę weryfikacji przydatności klinicznej lipokaliny związanej z żelatynazą neutrofili (NGAL) w moczu (uNGAL) dla rozróżniania fenotypu uszkodzenia nerek w T2DM. Stwierdza wzrost NGAL oraz uNCR (zdefiniowany jako wyższy niż maksymalny wynik w grupie kontrolnej) u prawie 20% pacjentów z T2DM. Pokazuje także, że u chorych z T2DM, ponad 10% osób z podwyższonym wskaźnikiem uNCR ma prawidłową albuminurię, a wzrost stężenia uNGAL obserwowany jest u kobiet z gorszym wyrównaniem cukrzycy, hipercholesterolemią oraz wyższym wskaźnikiem uACR (wskaźnik albumina do kreatyniny w pojedynczej porcji moczu; ang.: *urine albumin to creatinine ratio*). Umożliwia to na wyłonienie grupy chorych z podejrzeniem uszkodzenia cewek nerkowych, niespełniających klasycznych kryteriów rozpoznania cukrzycowej choroby nerek, co ma oczywiście implikacje terapeutyczne. Stanowi także dodatkowy argument za uzyskiwaniem zalecanych celów terapeutycznych w zakresie wyrównania glikemii oraz leczenia hipercholesterolemii.

Druga praca pod tytułem „*Sterile leukocyturia affects urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin concentration in type 2 diabetic patients*” opublikowana w Archives of Medical Science w 2017r. również dotyczy patomechanizmów uszkodzenia nerek w przebiegu T2DM. Habilitantka wykazała, że u około 15% chorych (głównie kobiet) z T2DM we wczesnych stadiach przewlekłej choroby nerek występuje izolowana jałowa leukocyturia. W tej grupie wzrasta stężenie uNGAL oraz uNCR w moczu (w porównaniu do osób bez leukocyturii), co stanowi poparcie tubulocentrycznej hipotezy rozwoju cukrzycowej choroby nerek.

Kolejna, trzecia publikacja zatytułowana: „*Association of 18bp insertion/deletion polymorphism, at -2549 position of VEGF gene, with diabetic vascular complications in type 2 diabetes mellitus*”, która ukazała się w Advances in Medical Sciences w 2019r. przedstawia ocenę wpływu polimorfizmu insercyjno-delecyjnego 18 par zasad w pozycji-2549 w sekwencji promotora genu dla czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF; *vascular endothelial growth factor*) na powikłania naczyniowe i pokazuje że genotyp ID istotnie częściej wiąże się z niewydolnością mięśnia serca, udarem mózgu lub TIA (*transient ischemic attack*). W populacji chorych z genotypem DD częściej występuje retinopatia cukrzycowa, niezależnie od czasu trwania cukrzycy i stopnia jej wyrównania, natomiast rodzaj genotypu badanego polimorfizmu nie koreluje z powszechnie używanymi wskaźnikami oceny funkcji nerek.

Ostatnia praca cyklu zatytułowana „*Reduced Albuminuria and Potassemia Indicate Early Renal Repair Processes after Resynchronization Therapy in Cardiorenal Syndrome Type 2*”, została opublikowana w *Cardiology Research and Practice* w 2020r. i jest próbą odpowiedzi na pytanie w jaki sposób terapia resynchronizująca wpływa na funkcję nerek w krótkim czasie po implantacji urządzenia resynchronizującego (CRT) u osób z T2-CRS. Należy pokreślić unikalność grupy badanej – większość to pacjenci z ciężkimi chorobami przewlekłymi, zwykle eliminowani z badań klinicznych. Habilitantka wykazała, że u tych chorych uNGAL jest wskaźnikiem funkcji nerek korelującym z klasą NYHA niewydolności serca. Po implantacji CRT obserwowano istotne obniżenie albuminurii, uACR oraz kalemii (co można uznać za marker klinicznej poprawy czynności nerek). Brak wzrostu uNGAL 48 godzin po implantacji CRT oraz stabilna funkcja filtracyjna nerek sugeruje brak powikłań w postaci nefropatii kontrastowej.

W podsumowaniu cyklu dr n. med. Agnieszka Gala-Błądzińska zamieściła wnioski z przedstawionych prac. Wnioski odpowiadają na postawione cele badawcze. Dodatkowo praktyczne znaczenie swoich obserwacji Habilitantka przedstawiała w formie tzw. implikacji klinicznych uzyskanych wyników.

Lektura wszystkich prac wchodzących w skład osiągnięcia naukowego dr n. med. Agnieszki Gali-Błądzińskiej pozostawia bardzo dobre wrażenie. Prezentacja wyników jest przejrzysta, a całość przedstawia zwięzłą, a jednocześnie urozmaiconą konstrukcję myślową. Cykl jest zbiorem powiązanych tematycznie ze sobą wątków badawczych i należy uznać jednoznacznie, że „osiągnięcie naukowe” w postaci opisanych przez Habilitantkę zależności stanowi istotny wkład Autorki w rozwój dyscypliny naukowej, którą reprezentuje.

Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo-badawczych w dorobku naukowym

Łącznie punktacja dorobku wynosi 1029 punktów MNiSW a wartość współczynnika wpływu (IF) 44.245 punktów. Liczba cytowań całego dorobku naukowego wynosi 86 natomiast indeks Hirscha - 6 (wg bazy Web of Science Core Collection). Poza pracami wyszczególnionymi w „osiągnięciu naukowym”, Habilitantka opublikowała 11 prac oryginalnych w czasopiśmie z współczynnikiem wpływu i 12 w czasopiśmie nie posiadających IF. W dorobku znajdują się także 2 opisy przypadków i 6 prac poglądowych. Liczba doniesień zjazdowych -17.

Dr n. med. Agnieszka Gala-Błądzińska uczestniczyła w następujących wielośrodkowych projektach naukowych:

- Analiza użyteczności diagnostycznej wybranych markerów białkowych w okresowej laboratoryjnej ocenie pacjentów ze stabilną funkcją nerki przeszczepionej. Projekt we

współpracy z Uniwersytetem Jagiellońskim Collegium Medicum (wykonawca projektu).

- Opracowanie bezinwazyjnej metody oceny adekwatności leczenia nerkozastępczego pacjentów przewlekłe dializowanych poprzez pomiar stężeń wybranych toksyn mocznicowych w dializacie. Projekt Zakładu Fizyki Uniwersytetu Rzeszowskiego oraz Kolegium Nauk Medycznych Uniwersytetu Rzeszowskiego (wykonawca projektu).
- Ocena funkcji nerek u osób z niewydolnością mięśnia serca, poddawanych terapii resynchronizującej. Projekt we współpracy z Kliniką Kardiologii Klinicznego Szpitala Wojewódzkiego Nr 2 im. Św. Jadwigi Królowej w Rzeszowie (kierownik projektu).
- Ocena wpływu metod znieczulenia oraz rodzaju i techniki zabiegu na ryzyko okołooperacyjnego ostrego uszkodzenia nerek. Projekt we współpracy Kliniki Intensywnej Terapii Klinicznego Szpitala Wojewódzkiego Nr2 w Rzeszowie oraz Centrum Medycznego w Łańcucie (kierownik projektu).
- Poszukiwanie biomarkerów chorób nerek w moczu i krwi pacjentów poddawanych biopsji nerki. Projekt we współpracy z Zespołem Zakładu Diagnostyki Medycznej Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum w Krakowie (wykonawca projektu).
- Ocena biopskazyńników wczesnej fazy zakażenia COVID - 19 ze szczególnym uwzględnieniem funkcji nerek we współpracy z Zespołami badawczymi: Zakładu Diagnostyki Katedry Biochemii Klinicznej Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum, Laboratorium Biologii Molekularnej Przyrodniczo Medycznego Centrum Badań Innowacyjnych Kolegium Nauk Medycznych Uniwersytetu Rzeszowskiego, Kliniki Chorób Zakaźnych Centrum Medycznego w Łańcucie.

Realizuje również projekty statutowe Uniwersytetu Rzeszowskiego:

- Przydatność terapii fotodynamicznej i czasów relaksacji MRI w diagnostyce raka nerki (wykonawca projektu).
- Ocena polimorfizmów genów i analiza zaburzeń epigenetycznych w diagnostyce cukrzycowej choroby nerek (kierownik projektu).
- Ocena funkcji nerek u chorych na mukowiscydozę (wykonawca projektu).

W 2020 odbyła roku krótki staż naukowy w Karolinska Institutet w Sztokholmie, gdzie nawiązała współpracę naukową z zespołami badawczymi zajmującymi się m.in. schorzeniami ultra-rzadkimi.

Zainteresowania naukowe dr n med. Agnieszki Gala-Błądzińskiej koncentrują się na kilku wątkach badawczych. Pierwszy z nich, najbardziej rozbudowany, to badania nad przydatnością kliniczną biopskazyńków w moczu i krwi w ocenie wtórnych nefropatii. Habilitantka koncentruje się na poszukiwaniu nowych, wczesnych oraz nieinwazyjnych markerów laboratoryjnych uszkodzenia nerek a także zagadnieniach związanych z mechanizmami uszkodzenia nerek w schorzeniach ogólnoustrojowych jak: T2DM, ostre zapalenie trzustki i niewydolność serca.

Drugi wątek to badania w grupie osób przewlekle hemodializowanych ze szczególnym uwzględnieniem zespołu niedożywienie – zapalenie – miażdżyca. Dodatkowo w tej grupie chorych dr na med. Agnieszka Gala-Błądzińska podejmowała problem zastosowania nowatorskich możliwości diagnostyki dostępu naczyniowego do hemodializ.

Habilitantka prowadziła również badania dotyczące problematyki glomerulopatii. W kręgu jej zainteresowań naukowych znalazło się też zastosowanie plazmaferez w schorzeniach neurologicznych oraz znaczenie rokownicze hiponatremii we wczesnej fazie udaru mózgu.

Kolejne obszary zagadnień stanowią nowe metody diagnostyczne w raku nerki a także badania w grupie chorych po przeszczepieniu nerki, obecnie nadal kontynuowane (analiza użyteczności diagnostycznej wybranych markerów białkowych w okresowej laboratoryjnej ocenie pacjentów ze stabilną funkcją nerki przeszczepionej). Ostatnie zagadnienie to badania nad przebiegiem, diagnostyką i leczeniem w schorzeniach rzadkich lub o nietypowym przebiegu.

1. Omówienie osiągnięć, o których mowa w art. 219 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r.

Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce.

Po ukończeniu studiów na Uniwersytecie Medycznym im. Piastów Śląskich i uzyskaniu dyplomu lekarza w 1997r., Habilitantka odbyła staż podyplomowy a następnie podjęła pracę w Klinicznym Szpitalu Wojewódzkim Nr 2 im Św. Królowej Jadwigi w Rzeszowie. W latach 1998–2005 była zatrudniona w Klinice Chorób Wewnętrznych, Nefrologii i Endokrynologii na stanowisku młodszego asystenta. W 2005r. uzyskała specjalizację w dziedzinie chorób wewnętrznych (kierownik specjalizacji: lek. med. Renata Paśławska), a następnie do 2010r. pracowała w Klinice Chorób Wewnętrznych, Nefrologii i Endokrynologii na stanowisku starszego asystenta. Po uzyskaniu specjalizacji z nefrologii w 2010r. (kierownik specjalizacji: prof. dr hab. med. Władysław Sułowicz) pełniła funkcję kierownika Ośrodka Dializoterapii

Klinicznego Szpitala Wojewódzkiego Nr 2 im Św. Królowej Jadwigi w Rzeszowie. W 2015r. na podstawie rozprawy pt.: "Oznaczanie stężenia lipokaliny związanej z żelatynazą neutrofilów (NGAL) w moczu jako wczesny wskaźnik cukrzycowej choroby nerek u chorych z cukrzycą typu 2" uzyskała stopień doktora nauk medycznych na Wydziale Lekarskim Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum w Krakowie (promotor pracy - prof. dr hab. n. med. Marek Kuźniewski). Pracę doktorską oraz jej publiczną obronę uznano za wyróżniającą. Po zdaniu egzaminu specjalizacyjnego z transplantologii klinicznej, w 2016 roku utworzyła przyszpitalną poradnię transplantacyjną. Od 2017r. jest zatrudniona na etacie adiunkta w grupie pracowników badawczo-dydaktycznych w Zakładzie Patofizjologii Człowieka Instytutu Nauk Medycznych Uniwersytetu Rzeszowskiego. W ramach pracy dydaktycznej prowadzi ćwiczenia, seminaria i wykłady z patofizjologii, nefrologii oraz transplantologii klinicznej dla studentów Kierunku Lekarskiego Uniwersytetu Rzeszowskiego. Od 2019 roku jest koordynatorem przedmiotu „Transplantologia kliniczna” na Kierunku Lekarskim Kolegium Nauk Medycznych Uniwersytetu Rzeszowskiego. Od 2018 roku pełni funkcję kierownika Kliniki Chorób Wewnętrznych, Nefrologii i Endokrynologii z Pracownią Medycyny Nuklearnej oraz Ośrodkiem Dializoterapii Klinicznego Szpitala Wojewódzkiego Nr 2 im. Św. Królowej Jadwigi w Rzeszowie.

Habilitantka sprawowała opiekę w charakterze promotora pomocniczego nad doktorantami:

1. lek. med. Agnieszka Żyłka na Wydziale Lekarskim Uniwersytetu Jagiellońskiego UJCM. Temat pracy doktorskiej: „Znaczenie wybranych markerów uszkodzenia nerek u chorych z cukrzycą typu 2”.
2. mgr Małgorzata Laskowska na Wydziale Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum. Temat rozprawy doktorskiej „Ocena funkcji nerek u chorych z ostrym zapaleniem trzustki we wczesnej fazie rozwoju schorzenia”.
3. od 2019 roku - mgr Małgorzata Kielar na Wydziale Lekarskim Uniwersytetu Jagiellońskiego UJCM. Temat rozprawy doktorskiej: “Analiza użyteczności diagnostycznej wybranych markerów białkowych w okresowej laboratoryjnej ocenie pacjentów ze stabilną funkcją nerki przeszczepionej”.
4. od 2019 roku - lek. med. Piotr Przyczyna w Kolegium Nauk Medycznych Uniwersytetu Rzeszowskiego. Temat pracy doktorskiej: „Przydatność czasów relaksacji rezonansu magnetycznego i metody fotodynamicznej w diagnostyce raka nerki in vitro” .

Ponadto w 2019r. była promotorem pomocniczym pracy inżynierskiej mgr Patrycji Paśko (kierunek Systemy Diagnostyczne w Medycynie, Kolegium Nauk Przyrodniczych

Uniwersytetu Rzeszowskiego); tytuł pracy: Badanie efektywności procesów filtracji toksyn w zabiegu hemodializy.

Jest recenzentem wielu czasopism, w tym Plos One (IF 2.77) Clinical Biochemistry (IF 2.43) Renal Failure (IF 1.68) Disease Markers (IF 2.76) Kidney and Blood Pressure Research (IF 2.1) Pediatria Polska (IF 0.11).

Jest członkiem Towarzystwa Internistów Polskich (2018–2020 pełniła funkcję zastępcy przewodniczącego Oddziału Rzeszowskiego TIP), Oddziału Krakowskiego Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego (2013-2019 - członek Zarządu), Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego, Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego, Europejskiego Towarzystwa Nefrologicznego (ERA-EDTA), Europejskiego Towarzystwa Endokrynologicznego.

Dr n med. Agnieszka Gala-Błądzińska w 2018r. założyła Studenckie Koło Patofizjologii Uniwersytetu Rzeszowskiego „Nefron” i do dziś pełni funkcję opiekuna naukowego.

Była kierownikiem specjalizacji 2 lekarzy z zakresu chorób wewnętrznych oraz 2 lekarzy z nefrologii.

Ponadto wykladała na kursach z perinatologii (w zakresie specjalizacji z ginekologii i położnictwa), prowadziła wykłady na Krakowskich Dniach Dializoterapii, Małopolskich Spotkaniach Nefrologicznych, na spotkaniach lokalnych dla pielęgniarek dializacyjnych z Podkarpacia, popularno-naukowe z zakresu prawnych i etycznych aspektów transplantologii w Polsce. Brała także udział w audycjach radiowych i lokalnych programach telewizyjnych poświęconych zagadnieniom nefrologicznym oraz transplantologicznym. Obecnie jest przewodniczącą Komitetu Organizacyjnego XXVI konferencji Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego zaplanowanego na czerwiec 2021 roku w Rzeszowie.

Habilitantka ma szereg ważnych osiągnięć organizacyjnych. Od 2007r. jest koordynatorem pracy lekarzy stażystów w Klinicznym Szpitalu Wojewódzkim Nr2 im. Św. Królowej Jadwigi w Rzeszowie, od 2015r. pełni funkcję pełnomocnika Dyrektora do spraw jakości w Klinicznym Szpitalu Wojewódzkim Nr 2 im. Św. Królowej Jadwigi w Rzeszowie a od 2017r. jest Konsultantem Wojewódzkim z zakresu transplantologii klinicznej dla województwa podkarpackiego. W 2010r. założyła i do dziś pełni funkcję prezesa stowarzyszenia osób dializowanych i po przeszczepieniu nerki „Custos Renis”.

Wniosek końcowy:

W podsumowaniu stwierdzam, że osiągnięcie naukowe dr n. med. Agnieszki Gali-Błądzińskiej w postaci 4 publikacji dotyczących badań nad użytecznością kliniczną oznaczania wybranych biopskaźników w surowicy i moczu w ocenie ryzyka rozwoju, diagnostyce progresji oraz monitorowaniu leczenia przewlekłych chorób nerek stanowi istotny wkład Autorki w rozwój wiedzy na temat chorób nerek.

Biorąc pod uwagę osiągnięcie naukowe i pozostałą aktywność naukową wraz z innymi elementami działalności uważam, że dr n. med. Agnieszka Gala-Błądzińska spełnia wymagane kryteria, dlatego mam zaszczyt przedstawić Wysokiej Radzie Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego wniosek o dopuszczenie dr n. med. Agnieszki Gali-Błądzińskiej do dalszych etapów przewodu habilitacyjnego.

Wrocław 20.05.2021

prof. dr hab. med. Magdalena Krajewska

